

ОДЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

Вибіркова дисципліна: Сучасні антимікробні препарати

Сульфаніламід.

Антимікробні засоби

різної хімічної структури

К.мед.н., доц. Шемонаєва К.Ф.

Друкується за рішенням ПЦМК фармацевтичного факультету

прот. №1 від 28.08.2023

КЛАСИФІКАЦІЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

- **антибіотики**
- **сульфаніламід**
- **різної хімічної структури – похідні:**
 - **нафтиридину. Хінолони** (кислоти налідиксова, ін.).
Фторхінолони (ціпрофлоксацин, ін.)
 - **імідазола** (метронідазол, тинідазол)
 - **8-оксихіноліну** (хлорхінальдол, нітроксолін, ін.)
 - **нітрофурану** (фуразолідон, фурадонін та ін.)
 - **хіноксаліну** (діоксидин, хіноксидин)
- **по спеціальним показаннями:**
 - **протитуберкульозні**
 - **протисифілітичні**
 - **протипротозойні**
 - **протимікозні**
 - **протигельмінтозні**
 - **противірусні**
 - **протипухлинні**

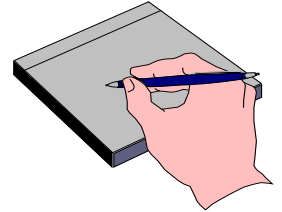


КЛАСИФІКАЦІЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

- **Сульфаніламідні препарати** — перші хіміотерапевтичні протибактеріальні засоби широкого спектра дії — є похідними аміду сульфанілової кислоти
- носієм протимікробних властивостей є бензольне кільце в поєднанні з амінною групою, яка повинна бути відкритою

За тривалістю дії сульфаніламідні системної дії поділяють на:

- **препарати короткої дії — до 8 год.**
(сульфадимезин, етазол, етазол-натрій, уросульфан, сульфацил-натрій);
- **препарати середньої тривалості дії — 8-16 год.**
(сульфадіазин, сульфаметоксазол, сульфаметрол);
- **препарати тривалої дії — 24-28 год. (сульфадиметоксин, сульфаметрол);**
- **препарати надтривалої дії — понад 7 днів (сульфален).**



КЛАСИФІКАЦІЯ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ



За точкою прикладання дії:

- Сульфаніламідни, що є кишковорозчинними і діють у кишечнику: сукцинілсульфатіазол, фталілсульфатіазол та сульфагуанідин;
- Системні сульфаніламідни – N1-заміщені сульфаніламідни (крім сульфагуанідину та сульфаніламідів, що застосовуються місцево);
- «Ниркові» сульфаніламідни – сульфісоксазол (сульфафуразол), сульфасомідин;
- Сульфаніламідни місцевої дії: сульфамілон, сільверсульфадіазин;
- Локальні сульфаніламідни з вибіркової дією на очі: сульфацетамід натрію.

КЛАСИФІКАЦІЯ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ (СА)

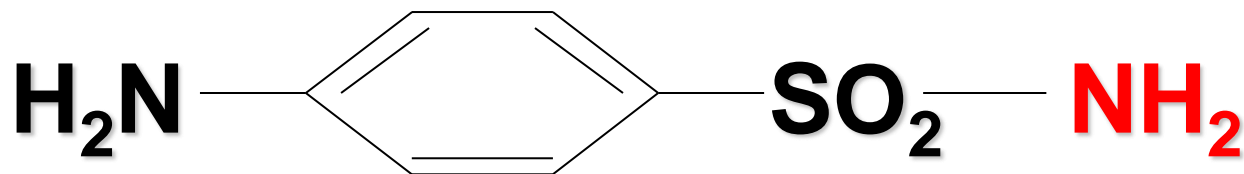
- **Добре всмоктуються** в шлунково-кишковому тракті і володіють резорбтивною дією:
 - **коротким** – стрептоцид, етазол, норсульфазол, сульфадімезин;
 - **тривалим** – сульфапіридазин, сульфадіметоксин
 - **надтривалим** – сульфален
- **Погано всмоктуються** в шлунково-кишковому тракті : фталазол
- **Комбінування:**
 - **з саліциловою кислотою** – салазопіридазин та ін.
 - **які містять триметоприм** – ко-тримоксазол (бактрим, бісептол), сульфатон, лідаприм та ін.
- **Для місцевого застосування** – стрептоцид, сульфацил-натрій та ін. натрієві солі





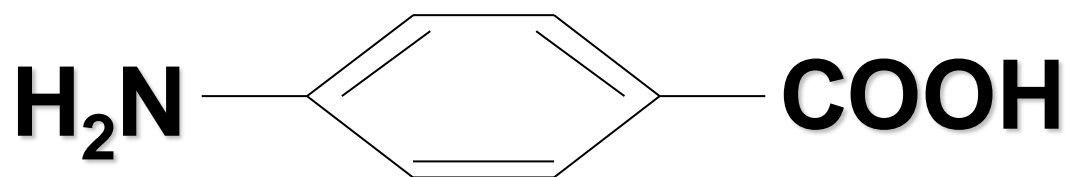
ХІМІЧНА БУДОВА СУЛЬФАНІЛАМІДІВ

Похідні сульфонілової кислоти (білі, не мають запаху, гіркі, кристалічні слабкі кислоти, погано розчинні у воді)



*сульфаніламід
(стрептоцид)*

Модифікація через **аміногрупу** призводить до зміни фізичних, хімічних, фармакологічних властивостей;
у вигляді натрієвих солей



*пара-амінобензойна
кислота (ПАБК)*

При заміщенні **атому гідрогену** зникають протимікробні властивості, крім **фталазолу**. Заміщення **атому Гідрогену амідогрупи** - нові препарати

ФАРМАКОКІНЕТИКА СА

Всмоктування (препарати які добре всмоктуються):
(у тонкому кишечнику), не всмоктуються- дія на ШКТ

Зв'язок з білками: 20-90 %.

Розподіл : найбільша концентрація – в печінці, нирках, легенях, шкірі; менше – в жировій тканині. Добре проникають у рідкі середовища організму, в том числі через ГЕБ, плаценту.



Біотрансформація: Ацетилується, окислюються, утворюють неактивні глюкуроніди або не змінюються. **Ацетильовані форми (особливо в кислій середі!) преципітирують в сечі, приводячи до кристалоурії.**

Виведення: нирками, в основному, шляхом клубочкової фільтрації. Препарати довготривалої дії піддаються реабсорбції.

У дітей і людей похилого віку змінюється!

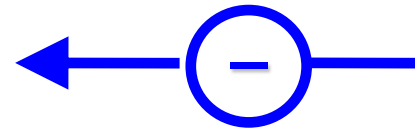
МЕХАНІЗМ ДІЇ СА

Конкурентний антагонізм з ПАБК

Параамінобензойна кислота

Фермент
Дігідроптероатсинтетаза

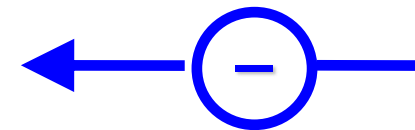
СУЛЬФАНІЛАМІДИ



Дігідрофоліева кислота

Фермент
Дігідрофолатредуктаза

ТРИМЕТОПРИМ



Тетрагідрофоліева кислота

Синтез Пуринів

Синтез ДНК та РНК → Синтез білків

МЕХАНІЗМ ДІЇ СА

СА мають спільний спектр і механізм протимікробної дії-конкурентний антагонізм СА і параамінобензойної кислоти

- Параамінобензойна кислота перетворюється на дигідрофолієву, потім на тетрагідрофолієву кислоти
- вона бере участь у синтезі пуринів, піримідинів, і нуклеїнових кислот
- Вони необхідні для синтезу білків, ферментів, розвитку і розмноження мікроорганізмів



Резистентність розвивається за мутації мікробних клітин. Може проявлятися накопиченням надмірної кількості параамінобензойної кислоти, змінами структури і властивостей відповідних бактерійних ферментів, втратою проникності мембран збудників для сульфаніламідних препаратів

МЕХАНІЗМ ДІЇ СА

Комбіновані засоби:

Триметоприм пригнічує останню реакцію синтезу фолатів (каталізується дигідрофолатредуктазою) і вводиться разом із сульфаніламидами для більшої ефективності

- Має **бактерицидну дію** (триметоприм та сульфаметоксазол (TMP-SMX))
- широко використовуються клінічно для багатьох інфекцій



Салазопиридазин

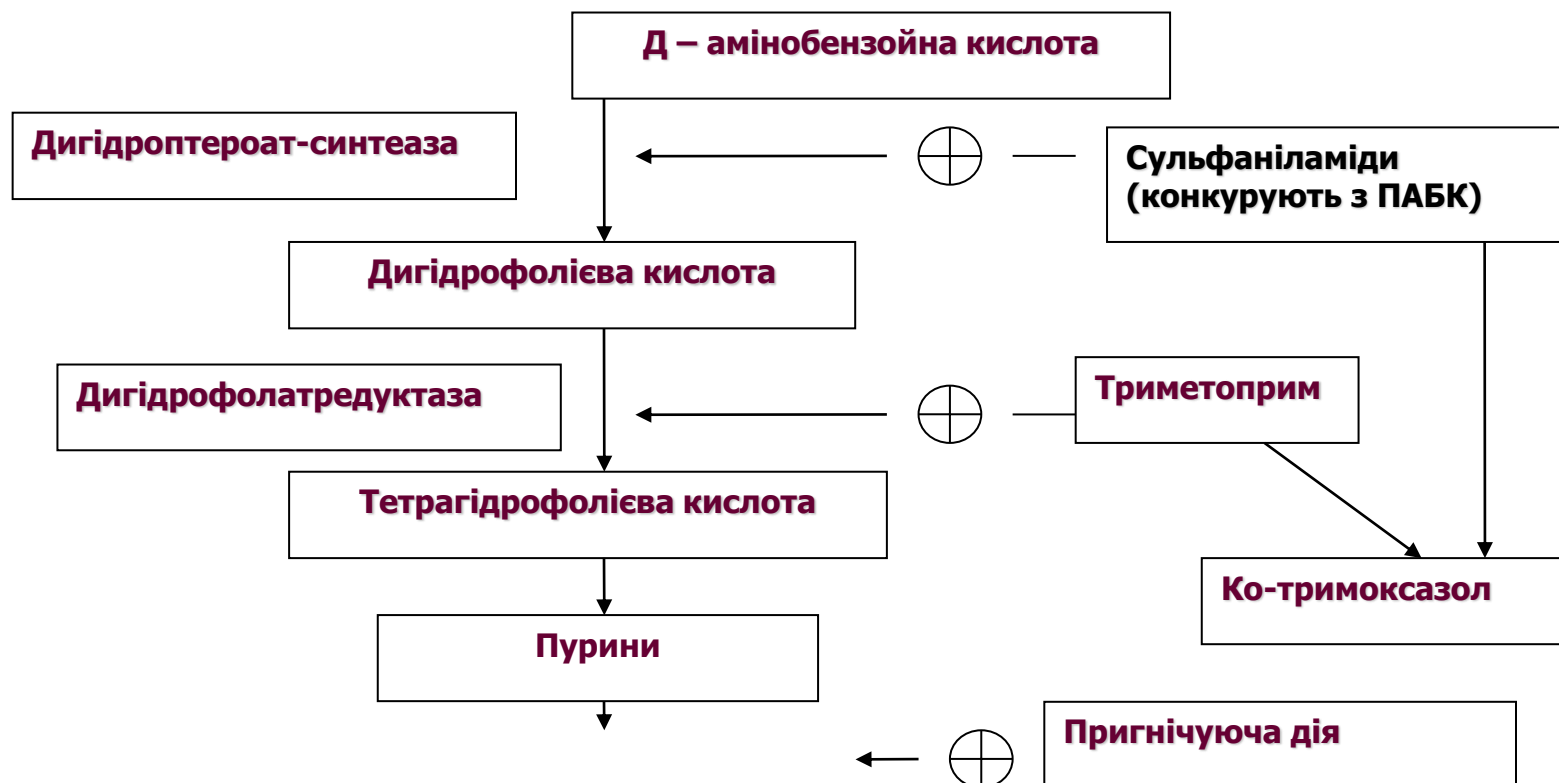
- антибактеріальний ефект.
- салазосульфаніаміди та стрептонітол – протизапальний.
- Салазосульфаніаміди імунокоригуюча дія.

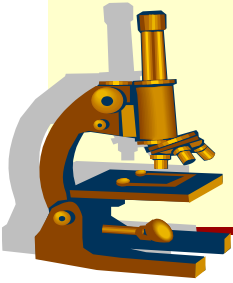


МЕХАНІЗМ ДІЇ СА

Комбіновані засоби:

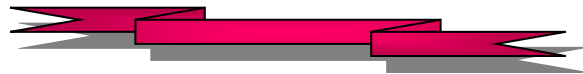
Комбіновані сульфаніламіді з саліциловою кислотою і триметопримом блокують перехід ПАБК в дегідрофолієву кислоту, а триметоприм – перехід дигідрофолієвої в тетрагідрофолієву кислоту, порушують синтез пуринів, а після ДНК та РНК



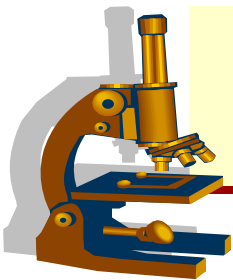


УМОВИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ ПРОТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ

Концентрація сульфаніламідів повинна в середньому в **100-1000** разів перевищувати концентрацію ПАБК в субстраті



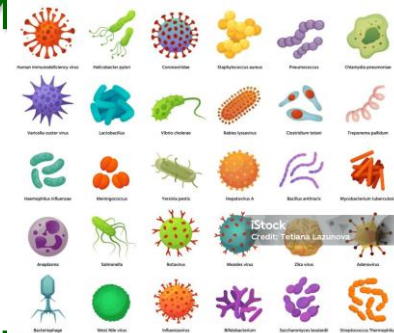
Антибактеріальна активність
знижується при наявності гною, крові,
продуктів розпаду тканин організму, де
міститься більша кількість ПАБК



АНТИМІКРОБНИЙ СПЕКТР

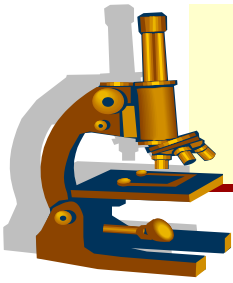
Дія бактеріостатична

- **Високочутливі збудники** : **коки** (пневмококи, гонококи, менінгококи, стрептококи), **кишкові** (кишкова паличка, сальмонели, холерний вібріон, паличка сибірки, гемолітична), **великі віруси** (трахоми, пахового лімфогранулематоза, пситакоз), **простіші** (малярійний плазмодій, токсоплазма), **хламідії**, **збудники газової гангрени, дифтерії, патогенні гриби** — **актиноміцети, кокцидії, гістоплазми**.



- **Помірно чутливі**: стафілококи, ентерококи, клебсіели, збудники лепри, туляремії, мікобактерії, лейшманіоза, актиноміцети

У комбінації з триметопримом - бактерицидна, антибактеріальний спектр ширше



ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ

- **СТИМУЛЮЮТЬ СИНТЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ**
- **ПРИГНІЧУЮТЬ МІГРАЦІЮ ЛІМФОЇДНИХ КЛІТИН**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ**
- **АНТИАЛЕРГІЧНИЙ**
- **ГАЛЬМУЮТЬ ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ (особливо при місцевому застосуванні)**
- **ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ (пригнічують теплопродукцію, знижують аутоінтоксикацію)**
- **ГІПОГЛІКЕМІЧНІ**
- **ІМУНОКОРИГУВАЛЬНІ (салазодин, салазосульфапіридин)**



ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ СА

- **Гострі коккові інфекції** (*пневмонії, ангіни, бронхіти, синусити, отити, холецистити, менінгіти та ін.*) – **резорбтивної тривалої й сверждлительного дії** (сульфадиметоксин, сульфален), ко-тримоксазол;
- **Гострі інфекції сечовивідних і статевих шляхів** (*цистити, простатити та ін.*) – **резорбтивного короткого дії** (уросульфан), ко-тримоксазол;
- **Гострі кишкові інфекції** (*дизентерія, ентероколіти, коліти та ін.*) – **погано всмоктуються** (фталазол); **неспецифічного виразкового коліту** – салазосульфаніламіді;
- **Очні інфекції** (*кон'юнктивіти, блефарити т ін.*) – сульфацил-натрій;
- Для лікування трахоми, малярії, хламідіозу, токсоплазмозу, актиномикоза, лепри та ін.
- **Інфекції шкіри** (*рани, виразки, пролежні*)



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ СА

- **Порушення сечовиведення:** кристалурія, гематурія, затримка сечі ⇒ **рясне лужне пиття, контроль діурезу!**
- **Порушення кроовоутворення:** лейкопенія, агранулоцитоз, сульметгемоглобінемія, анемії ⇒ **контроль крові !**
- **Гепатотоксичність:** гепатити, у дітей - жовтяниця (недостатність глюкуронілтрансферази)
- **Алергічні реакції:** дерматити, синдром Стівенса-Джонсона та ін.
- **Нейротоксичність** (запаморочення, головний біль, депресивні стани)
- **Імуносупрессія** (ко-тримоксазол)



НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ СА



Можуть спричинити:

- **Гіпотиреоз**
- **гепатит**
- **реактивація системного червоного вовчака зі стану ремісії**
- **посилення порфірії**
- **дефіцит фолієвої кислоти у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника**
- **метаболічний ацидоз**
- **керниктер у новонароджених (підвищене скупчення білірубіну в мозку, призводить до енцефалопатії та летального наслідку)**
- **фотосенсибілізація**
- **тератогенність**
- **пригнічення сперматогенезу**



ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ СУЛЬФАНІЛАМІДОТЕРАПІЇ

- **Раціональний вибір сульфаніламіду з урахуванням анамнезу хворого!** (чи приймав раніше, переносимість СА, хвороби)
- **Ранній початок лікування**
- **Принцип ударної дози !**
- **Інтервал введення**
- **Тривалість лікування – 6-8 днів** (при гострих інфекціях і особливо у дітей і людей похилого віку)
- **Комбіноване лікування** (сульфаніламіди разом **не комбінують!**), обережними застосування з іншими препаратами (новокаїн, дифенін, НПЗЗ, синтетичні гіпоглікемічні засоби, діуретики, антикоагулянти і ін.)
- **Підвищення імунологічної реактивності та зниження ускладнень терапії** (вітамінопрепарати, імуномодулятори)





ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ СУЛЬФАНІЛАМІДОТЕРАПІЇ

неантибіотичні сульфаніламідиди

- застосовуються для терапії:
- хвороби Крона
- неспецифічного виразкового коліту та ревматоїдного артриту (сульфасалазин)
- подагри (пробенецид)
- цукрового діабету (глібурид, толбутамід тощо)
- як діуретичний засіб (наприклад, хлоротіазид, фуросемід, гідрохлоротіазид)
- як протизапальний селективний препарат (целекоксиб)



ПРОТИМІКРОБНІ ПРЕПАРАТИ РАІЗНОЇ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

- ✚ **Похідні нафтиридину. Хінолони** (кислоти налідиксова, оксолінієва та ін.).
- ✚ **Фторхинолони** (ципрофлоксацин, офлоксацин та ін.)
- ✚ **Похідні імідазолу:** метронідазол, тінідазол
- ✚ **Похідні 8-оксихіноліну:** хлорхінальдол, нітроксолин, кислота оксолінова та ін.
- ✚ **Похідні нітрофурану:** фуразолідон, фурадонін, фурагін та ін.
- ✚ **Похідні хіноксалину:** діоксидин, хіноксидин

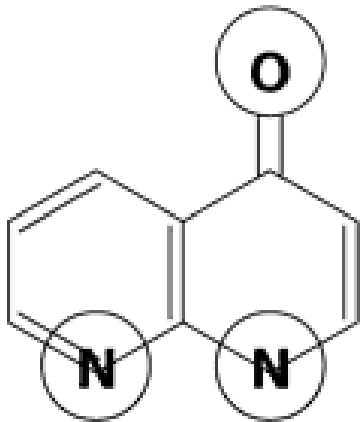




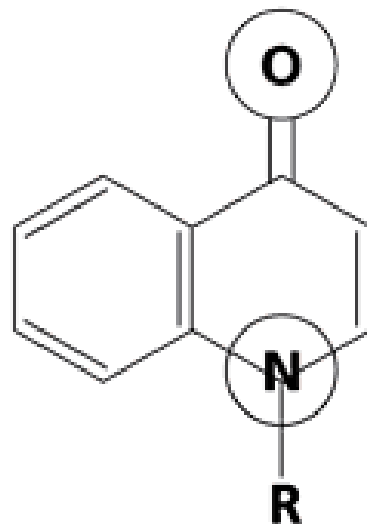
ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

за хімічною структурою:

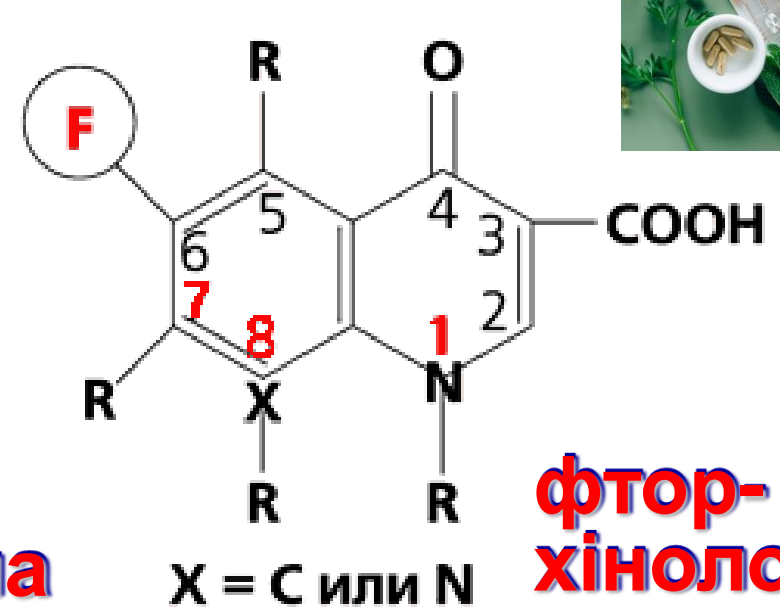
- 1 покоління** – нефторировані хінолони: кислоти налидиксовая (невиграмон, неграм), оксолініевої, піпемідієвая (палін)
- 2 покоління** – монофторхінолони: норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин
- 3 покоління** – дифторхінолони: ломефлоксацин, спарфлоксацин
- 4 покоління** – трифторхінолони: флероксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин



ядро хінолона



ядро нафтиридона



X = C или N

фтор-
хінолон



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

механізм дії:

- **інгібують ДНК-гіразу (бактерицидна)**
- **також впливають на РНК бактерій та синтез бактеріальних білків, на стабільність мембран і на інші життєві процеси бактеріальних клітин.**
- **мають постантибіотичний ефект (~2 г)**



антибактеріальний спектр:

- ✓ **високо активні у відношенні аеробних Гр⁻ бактерій (E. coli, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica, Legionella, Brucella, Listeria monocytogenes, Haemophilus, Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis, P. aeruginosa и др.), ряду Гр⁺: більшість стафілококів (стрептококи більш стійкі), хламідії, мікоплазми, уреоплазми, а також мікобактерії туберкульозу, риккетсії, лейшманії, плазмодії та ін.**
- ✓ **активні по відношенню до бактерій, стійким до інших протимікробних препаратів!**
- ✓ **резистентність практично не розвивається**



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Покоління	Препарати	Спектр активності
I – нефторовані хінолони	Налідиксова кислота	В основному Гр (-) мікрофлора (сімейство Enterobacteriaceae)
II – "грамнегативні" фторхінолони	<u>Ципрофлоксацин</u> <u>Пефлоксацин</u> <u>Офлоксацин</u> Ломефлоксацин	Гр (-) мікрофлора, S.aureus, низка активність проти Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma, Chlamydothila
III – "респіраторні" фторхінолони	<u>Левовфлоксацин</u> Спарфлоксацин	Гр (-) мікрофлора, S.aureus, + висока активність Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydothila pneumoniae
IV – "респіраторні" + "антианаеробні" фторхінолони	<u>Моксифлоксацин</u>	-»- + анаероби, атипічні збудники



ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

фармакокінетика:

Всмоктування: фторхінолони добре всмоктуються при прийомі всередину ($T_{max} = 1-3$ год); їжа, антациди уповільнюють всмоктування.

Зв'язок з білками: не більше 30 %.

Розподіл : фторхінолони (на відміну от хінолонів!) створюють високі концентрації в органах і тканинах (вище, ніж в крові!), проникають всередину клітин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин проникають через ГЕБ, плаценту, в грудне молоко

Біотрансформація: хінолони швидко метаболізуються, фторхінолони з різним ступенем, деякі метаболіти активні

Виведення: нирками, а також із жовчю.

$T_{1/2}$ норфлоксацину – 3-4 г, пефлоксацину – 13





ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Показання до застосування:

Хінолони I покоління та норфлоксацин: хронічні інфекції сечовивідної системи і кишкові інфекції

Фторхінолони:

- **ЛОР-інфекції:** злякисні отити і синусити, викликані полірезистентними штамми.
- **Інфекції нижніх дихальних шляхів:** хронічний бронхіт, нозокоміальна пневмонія, легіонельоз
- **Кишкові інфекції:** шигельоз, черевний тиф, генералізований сальмонельоз, ієрсиніоз, холера
- **Сибірська виразка**
- **Інтраабдомінальні інфекції**
- **Інфекції органів малого таза**
- **сечовивідної системи**
- **простатит, гонорея**





ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Показання до призначення:

Фторхінолони:

- Інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів
- Інфекції очей
- **Менінгіт**, викликаний грамнегативною мікрофлорою (ципрофлоксацин)
- **Сепсис**
- Інфекції у хворих на муковісцидоз та нейтропенією (лікування та профілактика).
- **Туберкульоз** (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин як препарати II ряду)





ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Небажані ефекти:

Загальні для усіх хінолонів:

- ✓ **ШКТ:** печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея
- ✓ **ЦНС:** ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми
- ✓ **Алергічні реакції:** висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація





ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Небажані ефекти:

Загальні для усіх хінолонів:

- ✓ **ШКТ:** печія, біль в епігастральній ділянці, порушення апетиту, нудота, блювота, діарея
- ✓ **ЦНС:** ототоксичність, сонливість, безсоння, головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезії, тремор, судоми
- ✓ **Алергічні реакції:** висип, свербіж, ангіоневротичний набряк; фотосенсибілізація

Характерні для хінолонів I покоління:

- ✓ **Гематологічні реакції:** тромбоцитопенія, лейкопенія; при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - гемолітична анемія





ХІНОЛОНИ. ФТОРХІНОЛОНИ

Небажані ефекти:

Характерні для фторхінолонів:

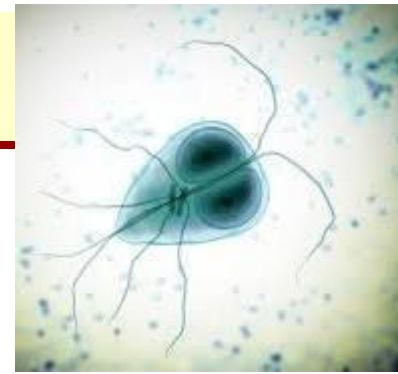
- ✓ **Опорно-руховий апарат:** артропатії, артралгії, міалгії, тендиніти, тендовагініти, розриви сухожиль (Заборонені до 18 років і вагітним!)
- ✓ **Нирки:** кристалоурія, транзиторний нефрит
- ✓ **Серце:** подовження інтервалу QT на ЕКГ
- ✓ **Інші:** найбільш часто - кандидоз слизової оболонки порожнини рота і / або вагінальний кандидоз



ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ

Метронідазол (метрогіл, трихопол), тинідазол

Механізм дії: Бактерицидний – відновлена нітрогрупа препарату порушує реплікацію і транскрипцію ДНК мікробної клітини.



Антимікробний спектр:

- Анаеробні бактерії
- Трихомонади
- Лямблії
- Амеби
- Балантидії
- Хелікобактер



Неефективні щодо грибів і аеробів

Небажаний ефект:

- ✓ Анорексія, діарея
- ✓ Сухість, металевий присмак у роті
- ✓ Алергія
- ✓ Лейкопенія
- ✓ Кандидомікоз
- ✓ Дисульфірамоподібний ефект

ПОХІДНІ 8-ОКСИХІНОЛІНУ



Нітроксолін (5-НОК), хлорхінальдол, інтетрикс, кислота оксолінова

Механізм дії: **Бактерицидний** – порушують синтез білка, утворюють хелати, які посилюють окисні процеси в протоплазмі.

Антибактеріальний спектр: **Широкий.** Гр⁺ та Гр⁻ бактерії (стафілококки, ентеробактерії та ін.), простіші (амеби, лямблії, балантидії), патогені гриби.

Показання: **Ефективні при стойкості мікрофлори до інших антибактеріальних препаратів.**

- **кишечна** інфекція та дисбактеріоз (хлорхінальдол, інтетрикс);
- інфекції **сечовивідної** системи (нітроксолін).

Небажані ефекти: периферичні невро- та мієлопатії, ураження зорового нерва, алергічні реакції, біль у животі, нудота.

ПОХІДНІ НІТРОФУРАНУ

Фурадонін, фуразолідон, ніфуроксазид, фурагін; місцево– фурацилін та ін.

Механізм дії: Бактеріостатичний та бактерицидний (від концентрації). Що міститься в структурі нітрогрупа відновлюється в аміногрупу, що порушує функцію **ДНК, клітинне дихання, цикл Кребса**. $\text{pH} < 5,5$ посилена дія!

Антибактеріальний спектр: Гр⁺ та Гр⁻ бактерії, найпростіші (амеби, лямблії, трихомонади), великі віруси, гриби.

Показання: Ефективні при стійкості мікрофлори до антибіотиків та сульфаніламідів.

- кишкові інфекції (фуразолідон, ніфуроксазид);
- інфекції сечовивідної системи (фурадонін, фурагін).



Небажані ефекти: алергічні реакції, неврити, кровотечі, метгемоглобінемію, нефротоксичність, диспепсичні розлади, ембріотоксичність.



ХІНОКСАЛІНИ



Діоксидин, хіноксидин, діоксиколь

Механізм дії: Бактерицидний – блокують синтез ДНК бактерій

Антибактеріальний спектр: Гр⁺ та Гр⁻ бактерії, вульгарний протей, синьогнійна паличка, патогенні анаероби та ін. **Активні по відношенню до бактерій, стійким до інших хіміотерапевтичних засобів**

Показання: артрити, важкі гнійно-вісцеральні процеси, сепсис і ін.

Небажані ефекти: мутагенну, тератогенну, ембріотоксичну, судоми, алергічні реакції, гіпертермія



Назначаються тільки дорослим і строго під наглядом лікарів!